

**54. SUSTAINED RELEASE DRUG COMPOSITION**

11) 4-1139 A (15-6-1991) (19) JP

22) Appl. No. 2-89174 (22) 13.4.1990

72) NIPPON SODA CO LTD (22) SEIICHI TAKI RAY

51) Int. Cl. A61K17/38,C08B37/08,C08L5/08

**PURPOSE:** To obtain the subject composition applicable to a wide variety of drugs and having controllable digestibility in body by including a drug in a matrix composed of a chemically crosslinked chitosan derivative soluble in water and organic solvent and acetylating residual amino group.

**CONSTITUTION:** The objective drug composition can be produced by adding a drug to a solution of a chitosan derivative soluble in water and organic solvent (e.g. a hydroxyalkylchitosan derivative having an average molar number of added alkylene oxide of >1 and produced by etherifying chitin and chitosan with an alkylene oxide), adding a crosslinking agent (e.g. dialdehyde or diisocyanate), stirring the obtained mixture, crushing the formed gel, adjusting the particle diameter of the crushed gel, suspending in a solvent such as ethanol and acetylating the product. Since the drug can be included in neutral state or in an organic solvent, a drug susceptible to acid can be used. The digestibility in the body can be controlled by controlling the crosslinking degree and acetylation degree.

**54. PRODUCTION OF 3-AMINO-2-OXOFATTY ACID DERIVATIVE**

11) 4-1140 A (15-6-1991) (19) JP

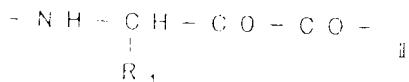
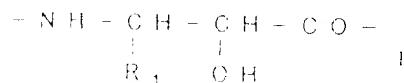
22) Appl. No. 2-59174 (22) 13.4.1990

72) MICROBIAL CHEM RES FOUND (72) TOMIO TAKEUCHI (4)

51) Int. Cl. C07B41/06,C07C271/18,C07D207/16,C07K1/02,C07K5/06 A61K37/64,B01J31/02

**PURPOSE:** To produce a physiologically active substance having 3-amino-2-oxocarbonyl group by oxidizing a 3-amino-2-hydroxyfatty acid derivative with an oxidizing agent such as DMSO and, as necessary, eliminating protecting group.

**CONSTITUTION:** The objective compound having a partial structural formula II can be produced by oxidizing a compound having partial structural formula I (R<sub>1</sub> is saturated or unsaturated hydrocarbon group) and, as necessary, eliminating protecting group. The reaction is preferably carried out under a mild condition not to exert adverse effect to the compound except for the oxidation at α-site. Preferably, DMSO is used as the oxidizing agent and a combination of a weak base and an acid (preferably salt of trifluoroacetic acid and pyridines) is a catalyst. Further, it is preferable to use a carbodiimide, acetic anhydride, oxayl chloride, etc., in combination with the above compounds. The reaction is carried out at 0-40°C for 5-50hr in DMSO or other solvent.

**54. PRODUCTION OF 2,6-DIMETHYLNAPHTHALENE**

11) 4-1142 A (15-6-1991) (19) JP

22) Appl. No. 2-590646 (22) 13.4.1990

72) KEIJIN LTD (72) KOJI SUMITANI

51) Int. Cl. C07C15/24,B01J29/28,C07C2/86,C07C5/27,C07C6/12 C07B61/00

**PURPOSE:** To separate DMN from DMNs by trans-methylating naphthalene in the presence of dimethylnaphthalenes and simultaneously isomerizing DMNs, and to obtain a high purity DMN.

**CONSTITUTION:** A transmethylating agent having a methylating group and a substituent which does not have a methylating group, and a methylating agent having a methylating group and a substituent which has a methylating group.

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 平4-1139

⑫ Int. Cl.

A 61 K 47/38  
C 08 B 37/08  
C 08 L 5/08

識別記号

L A X

府内整理番号

C 7624-4C  
A 7624-4C  
6770-4J

⑬ 公開 平成4年(1992)1月6日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全3頁)

⑭ 発明の名称 徐放性薬剤組成物

⑮ 特 願 平2-99290

⑯ 出 願 平2(1990)4月17日

⑰ 発 明 者 戸 倉 清 一 北海道札幌市西区八軒五条西4丁目1-13

⑰ 発 明 者 原 田 博 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社  
内

⑰ 発 明 者 木 澤 英 教 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社  
内

⑰ 出 願 人 日本曹達株式会社

⑰ 代 理 人 弁理士 横山 吉美 外1名

明細書

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、キチン・キトサン誘導体を使用した薬剤組成物に関し、該薬剤組成物は医薬等広い分野で使用可能である。

(従来の技術)

キチンはそれ自体非常にゆっくりであるが生体内消化性を示すため、キチンを用いた薬剤組成物を製造すれば徐放性薬剤となる可能性がある。しかしキチンは強固な結晶構造のため溶解性が低く成形等の取り扱いが難しい。

一方、キトサンを用いた薬剤組成物としてはキトサンの酸性塩を酸性条件下、架橋剤を用い架橋し薬剤を包接したものが知られているが、キトサンは酸性塩にしないと溶解度が小さいため、耐酸性・溶解性・離脱性などの観点から実用的ではない。

本発明者はキチン・キトサン誘導体を用いた徐放性薬剤を綴り研究した結果、水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体を用いることにより、種

1. 発明の名称

徐放性薬剤組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体を化学的に架橋して生成するマトリックス中に薬剤を包接させた後、残存するアミノ基をアセチル化することを特徴とする徐放性薬剤組成物。

(2) 水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体がキチン及びキトサンをアルキレンオキシドでエーテル化して得られるヒドロキシアルキルキトサン誘導体である特許請求の範囲第1項記載の薬剤組成物。

本特許請求の範囲第1項又は第2項記載の薬剤組成物。

々の薬剤を包接できること及び該包接したものをアセチル化することにより生体内消化性が発現することを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体を化学的に架橋して生成するマトリックス中に薬剤を包接させた後、残存するアミノ基をアセチル化することを特徴とする徐放性薬剤組成物である。

水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体としてはキチン・キトサンをアルキレンオキシドでエーテル化して得られるアルキレンオキシドの平均付加モル数1以上のヒドロキシアルキルキトサン誘導体が挙げられる。

その中で、ヒドロキシプロビルキトサン（以下、H P C Hと書う。）、ヒドロキシエチルヒドロキシプロビルキトサン、ヒドロキシプロビルヒドロキシブチルキトサンのアルキレンオキシドの平均付加モル数2以上のものが特に好ましい。

マトリックス中に包接する薬剤としてはアントリシン等のホルモン剤をはじめ種々の薬剤が使用で

きる。

架橋剤としてはグルタルアルデヒド等のジアルデヒド類をはじめジハロカルボン酸類、ジ（チオ）シアネット類等通常の架橋剤が使用できる。

以下、キトサン誘導体としてH P C Hを例にして本発明を説明する。H P C Hを水等の溶剤に溶解し、この溶液に薬剤を加え混合する。この溶液に架橋剤を加え、0～室温で数時間から数10時間攪拌する。生成したゲルを粉砕し、粒径を調節した後エタノール等の溶剤に懸濁させ、無水酢酸等でアセチル化し、通常の後処理を行い目的の組成物を得る。

H P C Hと薬剤、架橋剤との量比は任意に変更が可能であり、また、アセチル化剤の量を変化させることにより、生体内消化性の速度も調節することができる。

#### （実施例）

次に実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが本発明は実施例に限定されるものでない。

#### 実施例1

ヒドロキシプロビル-キトサン-2（H P C H-2）1.5 gを40mlの脱イオン水に溶解し、これにアントリシン-10液（10mg／2ml生理食塩水）2mlを加え4℃で1時間攪拌した。これにグルタルアルデヒド生理食塩水溶液0.5mlを加え更に攪拌後4℃で一夜静置する。生成したゲルを80mlのエタノール中へ入れマイクロディスペンサーで1分間ゲルを粉砕し、粒子径を調節した。エタノールで充分洗浄後エタノール80mlに再懸濁させ、氷水で冷却しながら無水酢酸0.5mlを加え1.5時間攪拌しN-アセチル化を行った。60mlのアセトンを加え遠心分離で沈澱を集め、遠心分離でアセトン洗浄をくり返しアントリシンの吸収（286nm）が無くなるまで繰り返す。次いでエーテル洗浄、風乾粒子を得る。

#### 実験結果

1.0gのH P C H-2を50mlの脱イオン水に溶解し、アントリシン10mg／2ml生理食塩水溶液2mlを加え実施例1と同条件下で処理、1.0mlの無水

酢酸を用いたアセチル化し、粒子径0.2～0.7μmの組成物を得た。

#### 徐放性測定

前記実施例1と2で得た乾燥粉末24mgを5mlのAcetate buffer(pH6.2)に懸濁し、37℃でincubateした。（盲検=blank）

一方粉末24mgを4.85mlのAcetate buffer(pH6.2)に懸濁し、37℃で卵白リゾチーム水溶液（2.32×10<sup>4</sup> unit/ml）を加え組体の消化反応を開始させ液中に放出されるアントリシン量の時間変化を266nmの吸収で250時間に亘って追跡した。（第1図）

いずれも盲検（未消化）より高いアントリシン放出を示している。尚消化反応に用いたリゾチーム量は手筋肉中のリゾチーム量を反映させたものである。

#### 回折 X線

回折X線による構造あるいは有機溶媒にて薬剤をマトリックス中に包接できるため、耐酸性が高く、従来包接することが困難であった薬剤

も使用が可能となっかばかりでなく、架橋度アセチル化度を調節することにより、生体内消化性もコントロールが可能な優れた緩放性薬剤組成物である。

## 4. 図面の簡単な説明

第1図はアントリニン量の放出速度を示したグラフである。

特許出願人 日本曹達株式会社  
代理人 横山吉美  
同 東海裕作

